

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Professor Dr. med. N. Henning

II.

Untersuchungen über den Serotoninstoffwechsel bei haematologischen Erkrankungen^{*)}

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Werner Ordnung
aus Nürnberg

^{*)} D 29

Herrn Prof. Dr. med. Norbert Henning
zum 65. Geburtstag gewidmet



Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Dekan: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Oktober 1961

*Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)*

Weitere Untersuchungen über den Serotoninstoffwechsel bei hämatologischen Erkrankungen *

Von E. Schmid, W. Ordnung, H. Schön, S. Witte und Ch. Meythaler

Serotonin, ein vom enterochromaffinen System des Magendarmkanals gebildetes Amin, ist im Blut nahezu selektiv an die Thrombozyten gebunden²². Untersuchungen an einem hämatologischen Krankengut hatten ergeben, daß diese biologische Partialfunktion der Blutplättchen bei Erkrankungen der Erythro-, Myelo- und Thrombopoese und in geringerem Umfang auch bei retikulo-endothelialen Systemkrankheiten beeinträchtigt ist^{6,11,12}. Es konnte ferner nachgewiesen werden, daß die verminderte Aminbindung der Thrombozyten bei einigen Blutkrankheiten, z. B. bei der chronischen Myelose, der perniziösen Anaemie oder der essentiellen thrombopenischen Purpura therapeutisch beeinflußt werden kann.¹¹ Bisher war jedoch unbekannt, ob der Plättchen-Serotoninmangel ausschließlich mit einer eingeschränkten Bindungsfähigkeit der Thrombozyten für dieses Amin oder aber auch mit einem verminderten Angebot, d. h. einer eingeschränkten 5-Hydroxytryptamin-Bildung im Organismus zusammenhängt. Diese Frage sollte nun durch Erfassung des Serotoniumsatzes über die Harnausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure, des wichtigsten Serotonin-Metaboliten^{14,19,21}, geklärt werden.

Eingegangen am 8. November 1960.

* Herrn Professor Dr. N. Henning zum 65. Geburtstag gewidmet

Methodik

Die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIE) im 24-Stunden-Sammelharn erfolgte nach der von Schön und Mitarbeitern¹³ angegebenen Modifikation der Udenfriend-schen Methode^{20, 21}. Nach früheren Kontrollversuchen mit 5-HIE-Zusatz zum Harn liegt der Vorteil dieser Technik in geringeren Verlusten während der Aufarbeitung. Bei 20 Doppelbestimmungen betrug der mittlere Fehler $\pm 5\%$. Fälle mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Ferner unterblieb für die Zeit von 24 Stunden vor und während der Sammelperioden der Genuß von Bananen (vergl.^{1, 17}).

Die Vergleichsgruppe von 115 Probanden (50 Männer und 65 Frauen im Alter von 15 bis 78 Jahren) setzte sich aus 20 Gesunden sowie 95 Klinikpatienten mit verschiedenen nicht-hämatologischen Krankheiten zusammen. Ferner erfolgte die Untersuchung bei 50 Kranken mit akuter und chronischer Myelose, bzw. Markaplasie, M. Werlhof oder Polyzythaemia vera, sowie 48 Fällen von Lymphadenose, M. Hodgkin, Retikulose und Myelom. Parallel zur Ermittlung der 5-HIE-Ausscheidung kontrollierten wir bei 130 Versuchspersonen die Konzentration von Serotonin (5-HT) im Blut. Als Bestimmungstechnik diente das sogenannte »Vier-Punkt-Verfahren« am isolierten Oestrogen-sensibilisierten Rattenuterus (vergl.^{5, 6, 10, 11}).

Ergebnisse

Zur Erfassung von Tagesschwankungen der 5-HIE-Exkretion wurde der 24-Stunden-Harn bei 10 Probanden an je zwei aufeinanderfolgenden Tagen, sowie bei weiteren 10 Versuchspersonen im Zeitabstand von 1 bis 4 Wochen je zweimal kontrolliert. In etwa der Hälfte der Fälle wichen die Werte der zweiten Bestimmung erheblich von denen der ersten Kontrolle ab, während die Mittelwerte des Kollektivs um weniger als 10% variierten (Tab. 1). Daraus ergibt sich, daß verwertbare Aussagen über die 5-HIE-Ausscheidung nur bei größeren Patientengruppen möglich sind.

Klinische Diagnose	1. Bestimmung		2. Bestimmung	
	Harnmenge ml/die	5-HIE mg/die	Harnmenge ml/die	5-HIE mg/die
1. Vegetative Dystonie	500	4,56	970	3,68
2. Mammacarcinom	700	3,22	810	3,93
3. Essentielle Hypertonie	650	2,76	700	2,83
4. Vegetative Dystonie	1000	4,68	1180	2,42
5. Pankreatitis	880	2,98	710	3,27
6. Vegetative Dystonie	320	2,37	400	2,37
7. Maligne Struma	800	3,84	1000	3,05
8. Mammacarcinom	1010	5,05	910	2,78
9. Morbus Cushing	1000	11,90	1500	2,90
10. Fettsucht	1030	2,85	790	3,82
11. Ulcus duodeni	1020	4,18	1000	2,90
12. Chronische Diarrhoen	500	2,70	1000	1,00
13. Colitis ulcerosa	500	2,40	800	3,65
14. Chronische Diarrhoen	1100	1,82	1550	3,41
15. Hepatitis	1450	5,76	1050	4,90
16. Hepatitis	680	4,32	500	1,90
17. Cirrhose	500	4,28	980	5,10
18. Ulcus duodeni	1050	3,44	900	4,28
19. Atrophische Gastritis	700	1,50	920	2,90
20. Polyarthrit	900	2,20	1750	2,28
Mittelwerte		3,84		3,54

Tab. 1: Tagesschwankung der 5-HIE-Ausscheidung

Bei der Vergleichsgruppe schwankte die 5-HIE-Exkretion zwischen 1,15 und 8,96 mg/die; sie betrug im Mittel $3,48 \pm 0,18^*)$ mg/die (Abb. 1 und Tab. 2). Zwischen Männern und Frauen bestanden keine wesentlichen Unterschiede in der Elimination des Serotonin-Metaboliten (Mittelwerte 3,43 bzw. 3,52 mg/die.) Eine Abhängigkeit der Werte vom Lebensalter konnten wir bei der Auswertung unseres Untersuchungsmaterials nicht feststellen; auch fanden wir keinen Zusammenhang zwischen der 5-HIE-Ausscheidung und der Diurese (Abb. 1).

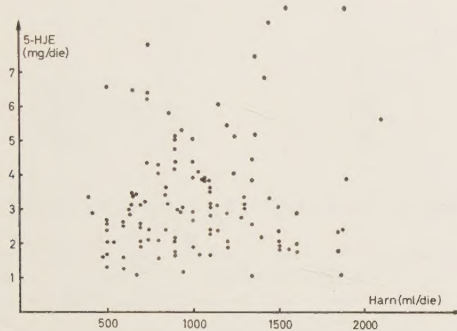


Abb. 1: Vergleich der Oxyindolessigsäure-Ausscheidung mit dem Harnvolumen bei Gesunden und einem gemischten nichthämatologischen Krankengut

Bei den Kranken mit Störungen der Erythro- und Myelopoese sowie bei den Fällen mit retikulo-endothelialen Systemerkrankungen betrugen die Mittelwerte für die 5-HIE $2,59 \pm 0,25$ bzw. $2,54 \pm 0,18$ mg/die. Der Unterschied der Mittelwerte der 5-HIE bei diesen beiden großen hämatologischen Krankheitsgruppen gegenüber den Kontrollen ließ sich statistisch sichern ($P < 0,01$). Wurde das Untersuchungsmaterial nach einzelnen Erkrankungen weiter aufgegliedert, so ergaben sich jedoch mit Ausnahme der Fälle von Polyzythaemia vera, die eine normale 5-HIE-Exkretion aufwiesen, keine Differenzen der Mittelwerte (Tab. 2). Nimmt man an, daß eine 5-HIE-Ausscheidung von 1 mg/die die unterste Grenze der Norm darstellt, so lagen bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten die Werte innerhalb des Normalbereichs; nur in 14 Fällen fand sich eine sichere Verminderung der 5-HIE-Ausscheidung. In einem Fall von multiplem Myelom, bei dem eine erhebliche Proteinurie bestand, konnte die 5-HIE-Konzentration im Harn nicht bestimmt werden, weil die Substanz möglicherweise zusammen mit den Eiweißkörpern ausgefällt wurde.

Um den Einfluß des klinischen Zustandes zu prüfen, wurden die 5-HIE-Bestimmungen bei 20 Kranken in Zeitabständen von 1 Woche bis 6 Monaten einmal oder mehrfach wiederholt. In 15 Fällen fanden wir stärkere Abweichungen vom Ausgangswert, wobei in 13 Fällen eine Beziehung zum klinischen Verlauf der Erkrankung, vor allem zur Nahrungsaufnahme zu bestehen schien (Tab. 3).

*) mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Klinische Diagnose	Zahl der Fälle	5-HIE, mg/die	Zahl der Fälle mit 5-HIE unter 1mg/die
Vergleichsgruppe	115	3,48 (1,15—8,96)	0
Akute Myelose	13	2,56 (0,02—8,90)	4
Chronische Myelose	17	2,50 (0,41—5,75)	2
Polyzythaemia vera	10	3,14 (1,86—4,13)	0
Markaplasie	6	2,17 (0,62—3,30)	2
Morbus Werlhof	2	0,11; 1,14	1
Thrombopathie	1	5,90	
Hämophilie A	1	3,62	
Lymphadenose	13	2,54 (1,76—3,02)	0
Lymphogranulomatose	25	2,54 (0,22—6,28)	5
Myelom + Retikulose	10	2,72 (1,11—4,52)	1?;
			nicht bestimmbar

Tab. 2: 5-HIE-Ausscheidung bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen

Klinische Diagnose	5-HIE, mg/die	Klinischer Verlauf*)
1. Akute Myelose	0,82—2,27—1,13	+, —
2. Akute Myelose	2,44—2,65	∅
3. Akute Myelose	1,54—2,64—1,27	+, —
4. Akute Myelose	2,04—2,36	∅
5. Chronische Myelose	0,41—1,90	+
6. Chronische Myelose	4,30—0,84	—
7. Chronische Myelose	1,72—6,10	+
8. Chronische Myelose	1,38—2,53—5,34	+
9. Chronische Myelose	0,81—4,20—3,40—1,39	+, —
10. Chronische Myelose	4,20—2,36—0,97	—
11. Markaplasie	3,99—1,59	∅
12. M. Werlhof	0,11—2,63	+
13. Lymphogranulomatose	1,75—1,59—1,12	—
14. Lymphogranulomatose	0,78—6,85—5,97	+
15. Lymphogranulomatose	2,35—3,33—3,05—1,58	∅, —
16. Lymphogranulomatose	1,10—2,39	∅
17. Lymphogranulomatose	1,78—2,23	∅
18. Lymphogranulomatose	2,63—4,24—4,81	+
19. Lymphogranulomatose	2,73—3,90	+
20. Myelom	2,00—1,73	—

*) + = Besserung, ∅ = keine Veränderung, — = Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Vergl. Text.

Tab. 3: Verlaufsbeobachtungen der 5-HIE-Ausscheidung im Harn bei Patienten mit hämatologischen Krankheiten

Frühere Untersuchungen hatten ergeben, daß die untere Grenze des Normalbereichs für den Blutserotonin-Spiegel von 50 $\mu\text{g/ml}$ vor allem bei hämatologischen Krankheiten, aber auch bei Fällen mit primär-chronischer Polyarthrit oder Lebercirrhose häufig unterschritten wird^{6,10-12}. Es wurden daher die 5-HIE-Werte von Gesunden und Klinikpatienten mit dem parallel bestimmten Blutserotoningehalt der gleichen Versuchspersonen verglichen. Bei

12 Fällen war sowohl die 5-HT-Konzentration im Blut als auch die 5-HIE-Ausscheidung im Harn erniedrigt. Vereinzelt fanden sich jedoch Patienten, bei denen die Blutserotoninspiegel bei herabgesetzter 5-HIE im Normalbereich lagen. Schließlich wies die Mehrzahl der Kranken mit vermindertem Hydroxytryptamin-Gehalt des Blutes sogar eine normale Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn auf (Abb. 2). Die statistische Auswertung ergab für das untersuchte Kollektiv keine Korrelation zwischen den 5-HT-Werten des Blutes und der Elimination des Serotoninmetaboliten.

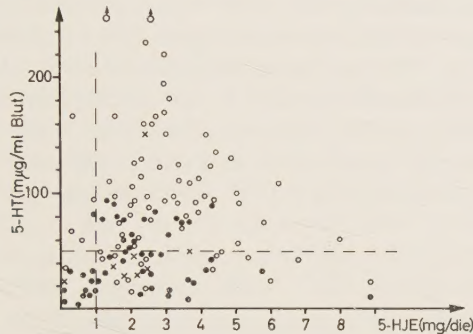


Abb. 2: Vergleich des Blutserotoningehalts mit der Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung. 0 = Gesunde und Patienten ohne Blutkrankheiten, ● = Fälle mit Erkrankungen der Hämatopoese, x = Patienten mit primär-chronischer Polyarthritis

Diskussion

Der Normalbereich für die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn betrug, in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren^{7,14,19,20} bei Gesunden und einem gemischten Krankengut 1,2 bis 9 mg/die. Eine Beziehung zwischen 5-HIE-Menge und Harnvolumen konnten wir im Gegensatz zu Munsink⁸ nicht beobachten. Möglicherweise sind die Unterschiede methodisch bedingt, da der Autor seine Bestimmungen nach dem Udenfriedschen Verfahren ausführte. Bei der Aufarbeitung des Harns mit dieser Technik wird jedoch ein Teil der 5-HIE, offenbar mit den Harnsalzen, ausgefällt¹³. Vermutlich tritt dieser Verlust bei größeren Harnvolumina in geringerem Ausmaß als bei hochgestelltem Harn auf. Die fehlende Abhängigkeit zwischen 5-HIE und Diurese in unseren Versuchen würde dann durch den Wegfall des methodischen Fehlers erklärt.

Bei der Mehrzahl unserer Patienten mit Blutkrankheiten lag die Tagesausscheidung der 5-HIE im Bereich der Norm. Für einzelne Fälle von Hämoblastosen und perniziöser Anaemie waren früher ähnliche Befunde mitgeteilt worden^{2,7}. Wesentliche Unterschiede der 5-HIE-Exkretion konnten zwischen den Kranken mit akuter und chronischer Myelose, Markaplasie bzw. Polyzythämia vera, sowie den Fällen mit retikuloendothelialen Systemerkrankungen nicht festgestellt werden. Dieser Befund unterscheidet sich von unseren früheren Beobachtungen über das Verhalten des 5-Hydroxytryptamin-Gehaltes der

Thrombozyten, der bei einzelnen Blutkrankheiten regelmäßig herabgesetzt ist^{11, 12}. Man kann daraus folgern, daß die Verminderung der Plättchen-Serotonin-Werte bei diesen Fällen nicht mit Störungen der Amin-Bildung oder seiner Abgabe in die Blutbahn, sondern ausschließlich mit einer Beeinträchtigung der Bindungskapazität für das Serotonin in den Thrombozyten zusammenhängt. Daher kann es auch nicht überraschen, daß zwischen dem Serotonin-gehalt des Blutes und der 5-HIE-Ausscheidung im Harn keine Korrelationen bestehen. Sofern die Bindungsfähigkeit der Blutplättchen für das Amin normal ist, liegen die Serotoninwerte von Blut und Thrombozyten selbst bei verminderter Serotoninabgabe aus dem enterochromaffinen System, die an Hand der reduzierten 5-HIE-Ausscheidung erfaßt wird, noch im Bereich der Norm. Da das Blut im Vergleich zum Magendarmkanal weniger 5-HT enthält und die biologische Halbwertszeit desamins in den Blutplättchen verglichen mit der Halbwertszeit in den Serotonin-bildenden Zellen überdies lang ist (*Udenfriend*¹⁹), kann man auch nicht erwarten, daß eine vermehrte Abgabe von 5-HT aus Blutplättchen die 5-HIE-Ausscheidung im Harn nennenswert beeinflussen könnte.

Es fragt sich, welche Faktoren die bei einzelnen Fällen unseres Krankengutes beobachtete Verminderung der 5-HIE bedingen. Störungen der Nierenfunktion waren bei diesen Patienten ausgeschlossen. Beim Vergleich mit dem klinischen Befund fiel dagegen auf, daß es sich um Schwerkranke mit eingeschränkter Nahrungsaufnahme handelte. Während der Behandlung stiegen die 5-HIE-Werte bei einigen Patienten dieser Gruppe, etwa parallel zu einer gleichzeitigen Besserung des Appetits an, während es in anderen Fällen, entsprechend der Verschlechterung des klinischen Zustandes, zu einem Abfall der Hydroxyindollessigsäure-Ausscheidung kam (Tab. 3). Auch wenn man die Möglichkeit einer erheblichen individuellen Schwankungsbreite in der Ausscheidung des Serotonin-Abbauproduktes berücksichtigt, scheinen diese Veränderungen nicht zufällig zu sein. Über die Abhängigkeit des Serotonin-Umsatzes, und damit auch der 5-HIE-Exkretion von der Nahrungsaufnahme liegen tierexperimentelle Befunde vor. Eine mangelnde Zufuhr von Tryptophan, der ersten Vorstufe des biogenenamins, oder ein Defizit an Pyridoxal, das als Coferment zur Dekarboxylierung von 5-Hydroxytryptophan zum Amin benötigt wird, setzen die Serotonin-Synthese herab^{3, 15, 16, 18}. In den meisten Fällen unseres Krankengutes mit erniedrigter 5-HIE bestand wahrscheinlich ein Eiweißmangel. Für die Diskussion der Möglichkeit, daß auch das Vitamin B₆ fehlte, sind Untersuchungen von *Gebrmann*⁴ von Interesse, der kürzlich an Hand des Xanthurensäure-Tests bei einzelnen Hämoblastosen tatsächlich ein solches Defizit nachweisen konnte. Weitere Untersuchungen sollten die Frage klären, ob die Bestimmung der 5-HIE-Ausscheidung sich ebenfalls zur Erfassung solcher Mangelzustände eignet.

Zusammenfassung

Die Ausscheidung des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindollessigsäure im Harn wurde bei einem Vergleichskollektiv sowie bei Fällen mit Erkrankungen des hämatopoetischen und retikuloendothelialen Systems untersucht. Bei einzel-

nen Fällen mit verschiedenen Blutkrankheiten fanden sich verminderte 5-HIE-Werte; die möglichen Ursachen werden diskutiert. Zwischen dem Serotonin-gehalt des Blutes und der Hydroxyindolessigsäure-Exkretion im Harn bestehen keine Beziehungen. Die Verminderung der 5-Hydroxytryptamin-Konzentration der Blutplättchen, die sich bei einzelnen Blutkrankheiten regelmäßig nachweisen läßt, ist ausschließlich eine Folge der verminderten Aminbindung der Thrombozyten.

Summary

The urinary excretion of the serotonin metabolite, 5-hydroxyindole acetic acid, has been studied in a control group and in patients with diseases of the haematopoietic and reticuloendothelial system. Some individual cases with various blood diseases had lowered 5-HIA levels; possible reasons for this are discussed. There is no relationship between the serotonin level of the blood and the level of hydroxyindole excreted in the urine. The decreased 5-hydroxytryptamine concentration in blood platelets, which is regularly found in some blood diseases, is due entirely to a decreased amine binding by the thrombocytes.

Literatur: 1 Anderson J. A., M. R. Ziegler a. D. Doeden: *Science* 127, 236 (1958) — 2 Brummer A. a. A. Jaurola: *Acta med. Scand.* 162, 397 (1958) — 3 Buxton H. a. H. M. Sinclair: *Biochem. J.* 62, 27 P (1956) — 4 Gehrman G.: *Dtsch. med. Wschr.* 1959, 1165 — 5 Hardisty R. M. a. R. S. Stacey: *J. Physiol. (Lond.)* 130, 711 (1955) — 6 Hardisty R. M. a. R. S. Stacey: *Brit. J. Haemat.* 3, 292 (1957) — 7 Haverback B. J., A. Sjoerdsma a. L. L. Terry: *New Engl. J. Med.* 255, 270 (1956) — 8 Munsink R. A.: *Am. J. Obst. and Gynec.* 78, 147 (1959) — 9 Schmid E., F. Scheiffarth a. L. Zicha: *Lancet* II, 354 (1959) — 10 Schmid E., I. Seng, N. Henning u. K. Heinkel: *Gastroenterologia* 93, 235 (1960) — 11 Schmid E., J. Stern, S. Witte, K. Th. Schricker u. N. Henning: *Fol. haemat.* 4, 425 (1960) — 12 Schmid E., S. Witte, J. Stern u. K. Th. Schricker: *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 65, 181 (1959) — 13 Schoen H., W. Ordnung u. E. Schmid: *Klin. Wschr.* 38, 405 (1960) — 14 Sjoerdsma A.: *New Engl. J. Med.* 261, 181, 231 (1959) — 15 Sjoerdsma A., H. Weissbach a. S. Udenfriend: *Am. J. Med.* 20, 520 (1956) — 16 Sjoerdsma A. a. S. Udenfriend: *J. Clin. Invest.* 34, 914 (1955) — 17 Waalkes P. T., A. Sjoerdsma, C. R. Creveling, H. Weissbach a. S. Udenfriend: *Science* 127, 648 (1958) — 18 Weissbach H., D. F. Bogdanski, B. G. Redfield a. S. Udenfriend: *J. biol. Chem.* 227, 617 (1957) — 19 Udenfriend S.: In 5-Hydroxytryptamine (Ed. by G. P. Lewis), S. 40. Pergamon Press, London: 1958 — 20 Udenfriend S., E. Titus a. H. Weissbach: *J. biol. Chem.* 216, 499 (1956) — 21 Udenfriend S., H. Weissbach a. B. B. Brodie: *Methods Biochem. Analysis* 6, 95 (1958) — 22 Zucker M. B.: *Progr. Haemat.* 2, 206 (1959)

Anschr. d. Verf.: Dr. E. Schmid, Dr. W. Ordnung, Privatdozent Dr. H. Schön, Privatdozent Dr. S. Witte und Dr. Ch. Meythaler, Erlangen, Medizinische Universitätsklinik, Krankenhausstraße 12.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0195

Lebenslauf

Name: Werner Ordnung

Geburtstag: 3. Mai 1934

Geburtsort: Schneidemühl

Religion: Evangelisch

Elternnamen: Heinrich und Elsbeth Ordnung

Beruf des Vaters: Verwaltungsamtmann

Schulbesuch: Volksschule Bayreuth
Oberrealschule Bayreuth (Unter- und
Mittelstufe)
Dürer-Oberrealschule Nürnberg (Oberstufe)

Abschluß: Reifeprüfung, abgelegt am 15. Juli 1955 an
der Dürer-Oberrealschule Nürnberg

Studium: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
— Med. Fakultät —
Beginn am 1. November 1955
Physikum am 2. Mai 1958
an der gleichen Universität
Das Staatsexamen habe ich im Frühjahr 1961
abgelegt.

